Aus der II. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Ludwig

# Die Prognose des Herzinfarktes in katamnestisch-statistischer Sicht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
GUIDO SCHOENENBERGER
von Mosnang SG

1962

1963
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus der II. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Ludwig

# Die Prognose des Herzinfarktes in katamnestisch-statistischer Sicht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
GUIDO SCHOENENBERGER
von Mosnang SG

1963
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. med. H. Ludwig

Tag der Promotion: 29. Juni 1962

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
93. Jahrgang 1963, Nr. 3, Seite 133

Nach verschiedenen europäischen und amerikanischen Statistiken hat sich die Zahl der Coronarerkrankungen von 1930 bis 1950 verfünffacht [40]. Ihr Anteil an allen Herzerkrankungen betrug 1955 etwa 33% [1, 56]; sie waren in diesem Jahr für $^1/_5$–$^1/_6$ der Gesamttodesfälle verantwortlich [3, 4]. Die Infarkthäufigkeit nahm dabei in stärkerem Maße zu als die der Coronarsklerose [51, 60].

Die katamnestische Durchsicht unseres Patientenmaterials soll Rechenschaft geben über den heutigen Stand der Prognose des Herzinfarktes an unserer Klinik. Es interessiert uns dabei deren Abhängigkeit von verschiedenen therapeutischen, biologischen und soziologischen Faktoren (Antikoagulantien, Herzglykoside – Alter, Geschlecht – Beruf) sowie von biochemischen und morphologischen Veränderungen. Ferner prüften wir die Bedeutung gewisser anamnestischer Angaben (wie anginöse Herzbeschwerden) für die Prognose. Da wir heute eine genügend große Zeitspanne einer einheitlich durchgeführten Antikoagulantientherapie überblicken, scheint der Zeitpunkt für eine Rückschau gegeben.

## Krankengut und Methoden

Die vorliegende Untersuchung umfaßt alle frischen Erstinfarkte von 1950 bis 1958 an der II. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel. Die Untersuchung schien uns deshalb wertvoll, weil Statistiken aus größeren Kliniken und besonders Sammelstatistiken aus mehreren Kliniken auf unsere Verhältnisse nicht vorbehaltlos übertragen werden dürfen. Das Bürgerspital Basel ist als zentrales Stadtkrankenhaus ver-

kehrsgünstig gelegen. Dazu kommt die räumlich enge Begrenzung des sehr dicht besiedelten Einzuggebietes. Die Patienten kommen deshalb sehr früh zur Einlieferung, so daß auch die Frühtodesfälle erfaßt werden. Des weiteren kommen unsere Patienten meistens nur mit einem Schmerzmittel versehen, sonst jedoch nicht vorbehandelt zur Aufnahme. Wegen der relativ geringen Bettenkapazität der kleineren Spitäler der Stadt kommt es auch weniger zu einer Verteilung der Patienten als in großen Zentren mit größeren Privatkliniken. Wir dürfen also annehmen, daß unsere Stichprobe einen getreuen Querschnitt für die Gegend von Basel wiedergibt. Durch Anwendung verschiedener und geeigneter statistischer Auswertungsmethoden tragen wir der relativ geringen Anzahl Patienten Rechnung.

Während der Zeitspanne, über die sich unsere Untersuchung erstreckt, kamen an der II. Medizinischen Abteilung 281 frische Erstinfarkte zur Aufnahme. Von 34 Patienten konnten wir aus verschiedenen Gründen (Wegzug, Tod, Ausländer) keine näheren katamnestischen Angaben erhalten. Die Krankengeschichte und der Krankheitsverlauf der restlichen 247 Patienten bilden die Grundlage unserer Stichprobe, sofern es sich um die Fernprognose handelt. Bei den übrigen Berechnungen sind wir von allen 281 Patienten ausgegangen[1]. Zur orientierenden Übersicht haben wir eine tabellarische Zusammenstellung aller auf unsere Abteilung eingelieferten Patienten vorgenommen (s. Tab. 1). Anzahl und jährliche Verteilung der Infarktpatienten an diesem Kollektiv, die ausgewertet wurden, bringen wir graphisch zur Darstellung (s. Abb. 1–3). Es wird dabei immer eine Unterteilung in männliche und weibliche Patienten vorgenommen. Auf dieselbe Art wurde die Anzahl der Überlebenden, d. h. der mehr als 4 Monate überlebenden, und der gestorbenen Patienten sowie die Verteilung der Überlebenden auf die einzelnen Jahre aufgezeichnet.

Wir haben die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

*Gruppe A:* Überlebensdauer 4 Monate–11 Jahre. Diese Patienten haben das Spital als «geheilt» verlassen. Sie werden fernerhin als «Überlebende» bezeichnet.

*Gruppe B:* Überlebensdauer 8 Tage–4 Monate. Diese Patienten haben das primäre akute Infarktereignis überstanden, sie starben aber während der Erholungsphase an den Infarktkomplikationen oder an einem Recidiv.

*Gruppe C:* Überlebensdauer 0–8 Tage. Diese Patienten kamen am Infarkt akut, d. h. innerhalb der ersten 8 Tage, ad exitum.

Wegen der Vielfalt und Inhomogenität der die Prognose beeinflussenden Kriterien haben wir Wert darauf gelegt, die für unser Material

[1] Den Ärzten von Basel und Umgebung danken wir für ihre Mitarbeit durch gewissenhaftes Ausfüllen des ihnen zugesandten Fragebogens.

adäquaten statistischen Operationswege anzuwenden, um eine genaue und mathematisch schlüssige Analyse zu erhalten[2]. Es sind dies:

- tabellarische Darstellung
- graphische Darstellung
- vergleichende tabellarische Darstellung der Mittelwerte und der dazu errechneten Konfidenzintervalle
- vergleichende Darstellung der prozentualen Beteiligung mit den statistischen Signifikanzberechnungen der verglichenen Prozentwerte mittels der Testgröße $\xi$
- Berechnung der Korrelationskoeffizienten der zahlenmäßig erfaßbaren Werte zur Überlebensdauer in Monaten
- Signifikanzberechnung der Unterschiede der errechneten Mittelwerte der Gruppen A, B und C
- Untersuchung über die Abhängigkeit der Überlebensdauer von zahlenmäßig nicht erfaßbaren Faktoren mittels des $\chi^2$-Tests.

Die benötigten Tabellen wurden den «Wissenschaftlichen Tabellen von Geigy» 1960 entnommen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für alle Teste zu $2\,\alpha = 5\%$ festgelegt. Alle Teste wurden zweiseitig durchgeführt.

Bei den graphischen Darstellungen wurden die Punkte zur besseren Übersicht miteinander verbunden.

Bei der Prüfung der Mittelwertdifferenzen gegen Null wurde nach folgender Formel gerechnet:

$$\text{Wahrscheinlichkeit } P = \left( \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sigma} \geqslant \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_1}}} \right)$$

Berechnung des Korrelationskoeffizienten:

Korrelationskoeffizient $= r_x$

Freiheitsgrad = FG. (Der FG war stets so groß, daß $r_x$ als normal verteilt angenommen werden konnte.)

$r_x$ wurde nach der Formel berechnet: $r_x = \dfrac{\Sigma x_i y_i - n\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\Sigma x_i^2 - n\bar{x}^2) \cdot (\Sigma y_i^2 - n\bar{y}^2)}}$

Berechnung der Häufigkeit der Null-Eins-Verteilung:

$$\text{Testgröße: } \xi = (h - p) \cdot \sqrt{\frac{n}{p \cdot q}}$$

h = Häufigkeit der Gestorbenen (in %)
p = Häufigkeit der Eingelieferten (in %)
q = 1 − p
n = Anzahl der Gestorbenen

---

[2] Wir danken an dieser Stelle Herrn *O. Doerfler*, Mathematiklehrer am Mädchengymnasium Basel, für seine Mitarbeit bei den statistischen Berechnungen.

Der $\chi^2$-Test: $\chi^2 = n \cdot \sum_{i=1}^{r} \cdot \sum_{K=1}^{s} \frac{\left(n_{ik} - \frac{n_{i.} \cdot n_{.k}}{n}\right)^2}{n_{i.} \cdot n_{.k}}$

$FG = (r - 1)(s - 1)$

## Ergebnisse

*Tabelle 1:* Man sieht daraus, daß eine wesentliche Änderung der Anzahl der eingelieferten Patienten im Verlaufe der Jahre nicht aufgetreten ist. Bei gleichbleibender Bettenzahl ist also der Turnover der Patienten nur leicht angestiegen.

*Abb. 1:* Aus der graphischen Darstellung der in die Klinik aufgenommenen, frischen Erstinfarkte ist eine rapide Zunahme hauptsächlich der männlichen Patienten ersichtlich.

*Abb. 2 und 3* zeigen eine Aufteilung der Infarktpatienten beiderlei Geschlechs in: Gruppe A = Überlebende (mehr als 4 Monate) und Gruppe B + C = gestorbene Patienten (B = bis 8 Tage, C = 8 Tage bis 4 Monate überlebend).

Das Kurvenbild der Überlebenden und Gestorbenen verläuft bei den weiblichen Patienten etwa parallel. Interessant ist, daß

Tabelle 1

Gesamtzahl aller in die II. Medizinische Abteilung eingelieferten Patienten der Jahre 1950–1958

| Jahr | Männer | Frauen |
|---|---|---|
| 1950 | 608 | 817 |
| 1951 | 670 | 899 |
| 1952 | 651 | 798 |
| 1953 | 679 | 869 |
| 1954 | 620 | 825 |
| 1955 | 617 | 886 |
| 1956 | 716 | 939 |
| 1957 | 775 | 903 |
| 1958 | 791 | 857 |
| Total | 6127 | 7793 |
| | 13920 | |

Das Gesamttotal der eingelieferten Patienten beträgt somit 13 920; davon 281 frische Erstinfarkte = 2,01 %.

erst vom Jahre 1956 an die Anzahl der überlebenden Patientinnen die der gestorbenen übersteigt. 44% aller eingelieferten Patienten mit frischen Erstinfarkten starben entweder sofort oder innerhalb der ersten 4 Monate an den Folgen des Infarktereignisses. Dieser Prozentsatz deckt sich mit Statistiken aus anderen,

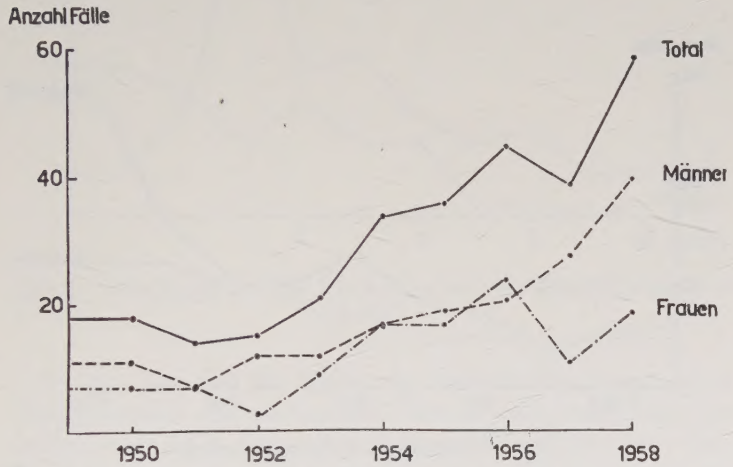


Abb. 1. Herzinfarktpatienten der II. Medizinischen Abteilung 1950–1958.

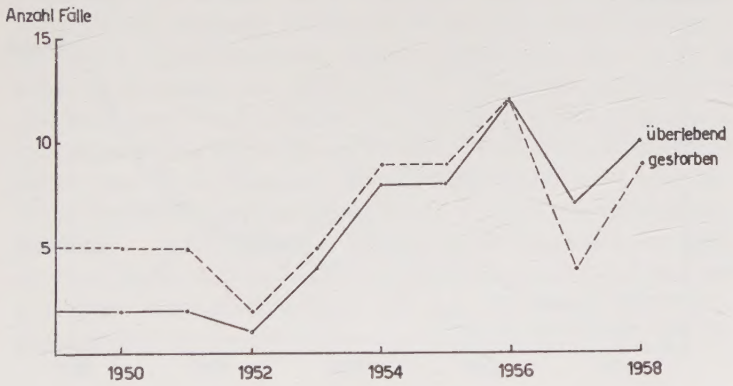


Abb. 2. Weibliche Infarktpatienten.

ebenfalls verkehrsgünstig gelegenen Krankenhäusern. Die Letalität liegt zum Beispiel bei einem zentral gelegenen Stadtkrankenhaus in New York mit 47% noch etwas höher [46, 23]. Prozentzahlen anderer Autoren: 51% [7], 33% [12], 35% [67], 34% [6].

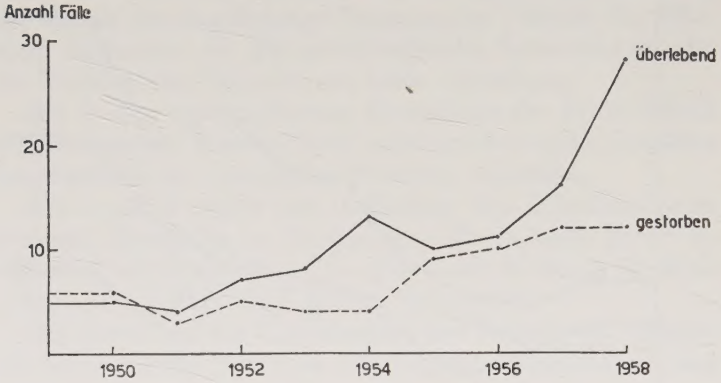


Abb. 3. Männliche Infarktpatienten.

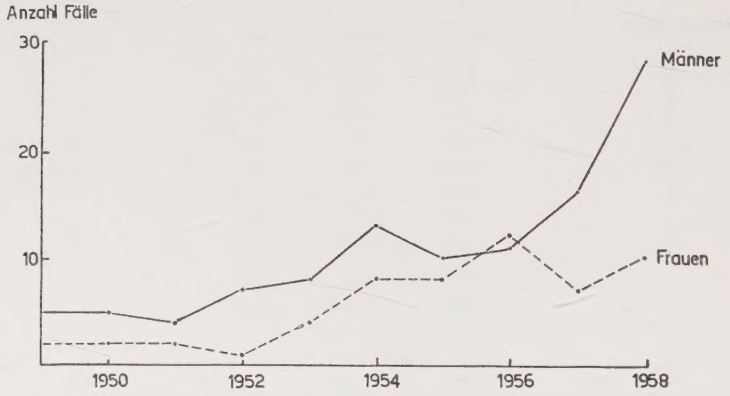


Abb. 4. Überlebende Infarktpatienten.

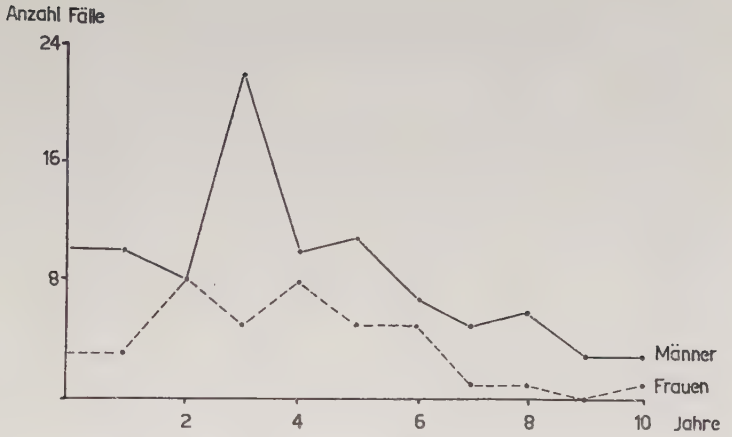


Abb. 5. Verteilungskurve der Überlebensdauer der Infarktpatienten in Jahren.

Es kam also fast die Hälfte der Erstinfarktpatienten trotz Hospitalisation und modernster Therapie ad exitum. Diese Letalitätsquote ist in den letzten Jahren etwas kleiner geworden. Wegen der zu geringen Zahl verzichten wir auf eine prozentuale Erfassung. Abb. 4 zeigt für die überlebenden Patienten ein Überwiegen der Männer. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 58,35, dasjenige der Frauen 65,86 Jahre. Die Verteilungskurve der *Überlebensdauer* unserer Infarktpatienten (Abb. 5) zeigt ein Maximum zwischen 2 und 4 Jahren bei den Männern und zwischen 1 und 5 Jahren bei den Frauen. Die mathematische Auswertung ergibt für die Frauen eine mittlere Überlebensdauer von 43,24 Monaten (Konfidenzintervall = $\pm$ 8,02 Monate), für die Männer eine solche von 47,54 Monaten (Konfidenzintervall = $\pm$ 6,29 Monate). Es ergibt sich statistisch aus unserer Stichprobe, daß die mittlere Überlebensdauer 4½ Jahre nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% übersteigt. [Für Vergleichswerte aus der Literatur siehe: 5, 6, 11, 31, 39, 67, 69, 75.]

### *1. Durch Meßwerte erfaßbare Kriterien zur Beurteilung von Letalität und Überlebensdauer*

*a) Alter der Patienten im Zeitpunkt des Infarktereignisses*

*α) Berechnung der Mittelwerte und ihrer Konfidenzintervalle:*

| | Anzahl | Durchschn. Alter in Jahren | Konfidenz-intervall |
|---|---|---|---|
| Männer A ..... | 85 | 58,35 | ± 1,82 |
| Männer B ..... | 30 | 64,96 | ± 4,46 |
| Männer C ..... | 35 | 63,31 | ± 3,07 |
| Frauen A ..... | 37 | 65,86 | ± 3,23 |
| Frauen B ..... | 29 | 73,06 | ± 2,89 |
| Frauen C ..... | 31 | 71,58 | ± 3,26 |
| Total A ..... | 122 | 60,63 | ± 1,69 |
| Total B ..... | 59 | 68,94 | ± 2,86 |
| Total C ..... | 66 | 67,19 | ± 2,44 |

Bei unserer Stichprobe betrugen dabei die Variationsbreiten:

| Männer | Frauen |
|---|---|
| Gruppe A 39–77 Jahre | Gruppe A 43–88 Jahre |
| Gruppe B 45–93 Jahre | Gruppe B 60–85 Jahre |
| Gruppe C 47–84 Jahre | Gruppe C 47–84 Jahre |

*β) Wahrscheinlichkeit P für die Übereinstimmung der Durchschnittsalter:*

Gruppe A Total verglichen mit Gruppe B Total: $P = 0{,}00010 < 0{,}05$
Gruppe A Total verglichen mit Gruppe C Total: $P = 0{,}00010 < 0{,}05$

Der Unterschied der Durchschnittsalter ist in beiden Fällen signifikant.

*γ) Der Korrelationskoeffizient ($r_a$) des Durchschnittsalters der Patienten bezüglich der Überlebensdauer in Monaten:*

Resultat: $r_a = -0{,}3491$; $FG = 179$; $r_{krit} = 0{,}1459$.
Die Korrelation ist signifikant.

Werden sehr viele Stichproben des gleichen Umfanges aus einer gleich stabilen Bevölkerung erhoben und jedesmal die Vertrauensgrenzen errechnet, so schließen diese in 95% aller Fälle den wahren Wert des Parameters ein.

Aus unseren Berechnungen ist ersichtlich, daß der Mittelwert des Alters bei der Gruppe der Überlebenden mit *95%* Wahrscheinlichkeit bei den Männern im Intervall $58{,}4 \pm 1{,}8$ und bei den Frauen im Intervall $65{,}9 \pm 3{,}2$ Jahre liegt. Ist

der Infarktpatient beim Spitaleintritt 60,2 Jahre (Männer) bzw. 69,1 Jahre (Frauen) und darüber, so ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% damit zu rechnen, daß er innerhalb der ersten 4 Monate stirbt.

Das Durchschnittsalter der männlichen Infarktpatienten der Gruppe A liegt um 7, der Gruppe B und C um 8–9 Jahre tiefer als dasjenige der Frauen. Dies läßt sich auf die Tatsache zurückführen, daß sich bei der Frau erst nach dem Klimakterium eine wesentliche Atherosklerose der Coronararterien ausbildet [6, 8, 9, 10, 13, 26, 27, 28, 53, 54, 55, 74].

Die Unterschiede zwischen den überlebenden und gestorbenen Patienten beider Geschlechter weisen darauf hin, daß sich die Prognose mit dem höheren Alter proportional verschlechtert [9, 10, 29, 32, 38]. Sie sind statistisch signifikant. Infarktpatienten in einem Alter über dem kritischen Wert (d. h. 60,2, bzw. 69,1 Jahre) haben mit 95% Wahrscheinlichkeit eine infauste Prognose.

Das Alter der Infarktpatienten zeigt auch eine signifikante *Korrelation zur Überlebensdauer*. Je jünger der Patient beim Infarktereignis ist, um so größer ist für ihn die Wahrscheinlichkeit, länger zu überleben.

### *b) Leukocytose*

*a) Durchschnittswerte der höchsten Leukocytenzahlen in den ersten 48 Stunden und dazu gehörende Konfidenzintervalle:*

| | Anzahl | Durchschnittl. Leukocytenzahl | Konfidenz-intervall |
|---|---|---|---|
| Männer A ..... | 85 | 10 517 | ± 828 |
| Männer B ..... | 30 | 11 515 | ± 1404 |
| Männer C ..... | 23 | 13 104 | ± 2451 |
| Frauen A ..... | 35 | 10 373 | ± 1603 |
| Frauen B ..... | 29 | 11 952 | ± 2026 |
| Frauen C ..... | 24 | 13 475 | ± 1957 |
| Total A ..... | 120 | 10 475 | ± 707 |
| Total B ..... | 59 | 11 730 | ± 1228 |
| Total C ..... | 47 | 13 294 | ± 1534 |

*β) Wahrscheinlichkeit P für die Übereinstimmung der durchschnittlichen Leukocytenzahlen:*

Gruppe A Total verglichen mit Gruppe B Total: $P = 0{,}07673 > 0{,}05$
Gruppe A Total verglichen mit Gruppe C Total: $P = 0{,}00084 < 0{,}05$

Der Unterschied der durchschnittlichen Leukocytenzahlen ist im ersten Fall nicht signifikant, dagegen im zweiten signifikant.

*γ) Berechnung des Korrelationskoeffizienten ($r_b$) der Leukocytenzahl bezüglich der Überlebensdauer der Patienten:*

Resultat: $r_b = -0{,}106$; $FG = 177$; $r_{krit} = 0{,}1467$.
Die Korrelation ist nicht signifikant.

Als erstes erwarten wir, daß es in 95% der Fälle zu einem Leukocytenanstieg auf 10 000 bis 14 000 kommt, wobei kein geschlechtsbedingter Unterschied nachweisbar ist. Beim Vergleich der Mittelwerte ergibt sich eine Signifikanz zwischen den Werten der überlebenden Patienten und derjenigen, welche sofort oder in den ersten 8 Tagen ad exitum kamen (Gruppe C). Die Mittelwerte der Überlebenden unterscheiden sich nicht in signifikanter Weise von denen jener Patienten, die später, d. h. in den ersten 4 Monaten, an den Infarktfolgen starben (Gruppe B). Wir dürfen also im Rahmen des Gesamtkrankheitsbildes die Leukocytenzahl diagnostisch verwenden. Prognostisch läßt sich sagen, daß der Durchschnitt der Patienten mit einer Leukocytose von 15 000 und mehr das primäre Infarktereignis mit 95% Wahrscheinlichkeit nicht übersteht. In der Literatur haben wir ebenfalls 15 000 als kritischen Wert gefunden [66]. Zur Prognose der Überlebensdauer kann der Leukocytenanstieg nicht verwendet werden. Die Leukocytose gibt uns somit gewisse Anhaltspunkte über die Schwere des Ereignisses und kann im oben beschriebenen Maß im Rahmen des Gesamtkrankheitsbildes prognostisch verwertet werden.

### *c) Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten*

*α) Durchschnittswerte der 1. und 2. Stunde der ersten Bestimmung im Spital in mm* (in der Regel am 1., seltener am 2. Tag): (s. Tab. S. 13).

*β) Wahrscheinlichkeit P für die Übereinstimmung der Durchschnittswerte der BSR in mm:*

Gruppe A Total verglichen mit Gruppe B Total: $P = 0{,}04884 < 0{,}05$
Gruppe A Total verglichen mit Gruppe C Total: $P = 0{,}02382 < 0{,}05$

| | Anzahl | Durchschnittl. BSR (mm) | Konfidenz-intervall |
|---|---|---|---|
| Männer A ..... | 85 | 35 | ± 6 |
| Männer B ..... | 30 | 51 | ± 13 |
| Männer C ..... | 17 | 49 | ± 17 |
| Frauen A ..... | 35 | 53 | ± 11 |
| Frauen B ..... | 29 | 49 | ± 11 |
| Frauen C ..... | 21 | 57 | ± 13 |
| Total A ..... | 120 | 40 | ± 5 |
| Total B ..... | 59 | 50 | ± 8 |
| Total C ..... | 38 | 53 | ± 11 |

Die Durchschnittswerte weichen beide Male signifikant voneinander ab.

*γ) Berechnung des Korrelationskoeffizienten ($r_c$) der Höhe der BSR bezüglich der Überlebensdauer der Patienten:*

Resultat: $r_c = -0{,}6303$; FG = 177; $r_{krit} = 0{,}1467$.
Die Korrelation ist signifikant.

Der BSR-Unterschied zwischen den überlebenden und den gestorbenen Patienten ist bei den Männern und beim Total der Stichprobe recht deutlich. Bei den Frauen finden wir keinen Unterschied. Eine Erklärung für dieses Phänomen können wir nicht geben, es sei denn, der Grund liege in der relativ geringen Anzahl der Werte und der relativ großen Streubreite. Eine genaue statistische Abklärung der Frage ergibt aber eine Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte, und zwar beim Vergleich der Überlebenden (Gruppe A) mit den akut Gestorbenen (Gruppe C) und denjenigen Patienten, die in den ersten 4 Monaten an den Infarktfolgen ad exitum kamen (Gruppe B). Es zeigt sich ebenfalls eine gesicherte Korrelation zwischen der Höhe der BSR und der Überlebensdauer [s. auch 36]. Es kommt aber der BSR, die vielen anderen Einflüssen unterliegt und ohnehin eine Tendenz zum Anstieg hat, trotz der statistischen Sicherung nur im Rahmen des Gesamtkrankheitsbildes eine prognostische Bedeutung quoad vitam zu.

*d) Höchste Nüchternblutzuckerwerte in den ersten 48 Stunden*

*a) Mittelwerte der Nüchternblutzucker unserer Stichprobe:*

| | Anzahl | Durchschnittl. Blutzucker | Konfidenz-intervall |
|---|---|---|---|
| Männer A ..... | 63 | 130 | ± 13 |
| Männer B ..... | 20 | 159 | ± 29 |
| Männer C ..... | 16 | 201 | ± 63 |
| Frauen A ..... | 27 | 168 | ± 31 |
| Frauen B ..... | 23 | 176 | ± 26 |
| Frauen C ..... | 20 | 237 | ± 85 |
| Total A ..... | 90 | 141 | ± 13 |
| Total B ..... | 43 | 168 | ± 19 |
| Total C ..... | 36 | 223 | ± 54 |

*β) Wahrscheinlichkeit P für die Übereinstimmung der Mittelwerte des Nüchternblutzuckers:*

Gruppe A Total verglichen mit Gruppe B Total: $P = 0{,}0251 < 0{,}05$
Gruppe A Total verglichen mit Gruppe C Total: $P = 0{,}0028 < 0{,}05$

Die Durchschnittswerte weichen in beiden Fälle signifikant voneinander ab.

*γ) Berechnung des Korrelationskoeffizienten ($r_d$) der Blutzuckerwerte bezüglich der Überlebensdauer der Patienten:*

Resultat: $r_d = -0{,}2121$; $FG = 131$; $r_{krit} = 0{,}1703$.
Die Korrelation ist signifikant.

Die vorliegenden Werte zeigen deutlich eine durchschnittliche Erhöhung der Nüchternblutzuckerwerte über 120 mg% [siehe auch 8, 22, 64]. Die weiblichen Patienten weisen in allen Gruppen generell höhere Durchschnittswerte auf. Es besteht eine deutliche Erhöhung der Mittelwerte der Gruppe B und C gegenüber der Gruppe A. Die statistische Berechnung ergibt eine Signifikanz dieser Unterschiede. Man darf also mit 95% Wahrscheinlichkeit annehmen, daß Nüchternblutzuckerwerte von 200 mg% im Mittel und darüber eine schlechte prognostische Bedeutung haben. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Blutzuckerwerte und der Überlebensdauer der Patienten. Der Nüchternblutzucker darf also im Rahmen der übrigen Daten als wertvolles prognostisches Zeichen betrachtet werden.

*e) Niedrigster systolischer Blutdruckwert in den ersten 48 Stunden*

*α) Mittelwerte des als Folge des Infarktereignisses aufgetretenen minimalen systolischen Blutdrucks in mm Hg:*

| | Anzahl | Durchschnittl. min. syst. BD | Konfidenz-intervall |
|---|---|---|---|
| Männer A ..... | 93 | 115 | ± 4 |
| Männer B ..... | 30 | 109 | ± 8 |
| Männer C ..... | 31 | 109 | ± 12 |
| Frauen A ..... | 53 | 131 | ± 7 |
| Frauen B ..... | 28 | 125 | ± 14 |
| Frauen C ..... | 29 | 126 | ± 10 |
| Total A ..... | 146 | 121 | ± 4 |
| Total B ..... | 58 | 116 | ± 7 |
| Total C ..... | 60 | 117 | ± 8 |

*β) Wahrscheinlichkeit P für die Übereinstimmung der Mittelwerte des minimalen systolischen Blutdrucks:*

Gruppe A Total verglichen mit Gruppe B Total: $P = 0{,}2671 > 0{,}05$
Gruppe A Total verglichen mit Gruppe C Total: $P = 0{,}412 > 0{,}05$
Die Mittelwerte unterscheiden sich in beiden Fällen nicht signifikant.

*γ) Berechnung des Korrelationskoeffizienten ($r_{e\,min}$) des minimalen systolischen Blutdrucks bezüglich der Überlebensdauer der Patienten:*

Resultat: $r_{e\,min} = +0{,}4069$; $FG = 163$; $r_{krit} = 0{,}1529$.
Die Korrelation ist signifikant.

Der niedrigste Blutdruckwert, der bei unserem Patientengut nach dem Infarktereignis gemessen wurde, darf als Ausdruck der Kreislaufregulation, d. h. der Kreislaufantwort auf das Infarktereignis, gelten, wobei der niedrigste systolische Druck bei der Gruppe der überlebenden Patienten im Mittel etwas höher lag als bei den Verstorbenen. Die Unterschiede sind gering. Der statistische Vergleich der Mittelwerte bestätigt die Annahme, daß keine signifikante Differenz besteht.

Wir können somit den tiefsten systolischen Druck nicht für eine Prognose quoad vitam verwerten. Dagegen besteht eine signifikante Korrelation zwischen den Blutdruckwerten und der Überlebensdauer der Infarktpatienten. Die Überlebensdauer

verhält sich direkt proportional dem niedrigsten systolischen Blutdruck, sofern kein Kollaps auftritt. Das Auftreten eines Schocks ist immer ein prognostisch schlechtes Zeichen [8]. Bei Blutdruckwerten unter 100–110 mm Hg soll nach der Literatur die Letalität auf 60–80% ansteigen, wobei es sich ausschließlich um Schockpatienten handelt [5, 19, 31, 40, 71].

*f) Mittelwerte der Differenz zwischen den höchsten und tiefsten gemessenen Blutdrucken bei den Infarktpatienten*

Wir haben hier zur Klärung des Einflusses des Blutdruckabfalles nur die Korrelation zur Überlebensdauer berechnet und haben folgendes Resultat erhalten:

$r_e = -0{,}0582$; FG = 163; $r_{krit} = 0{,}1529$.

Die Korrelation ist nicht signifikant.

Die Größe des jeweilen erfaßbaren Blutdruckabfalles hat also keinen Einfluß auf die Prognose der Überlebensdauer.

## *2. Nicht durch Meßwerte erfaßbare Kriterien zur Beurteilung der Letalitätsquote des frischen Erstinfarktes*

*a) Geschlecht*

| | Eingeliefert | | Gestorben | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl | in % | Anzahl | in % |
| Männer ..... | 167 | 59,43 | 65 | 52,00 |
| Frauen ..... | 114 | 40,57 | 60 | 48,00 |
| Total ..... | 281 | 100,00 | 125 | 100,00 |

P = 1,6917

Die Häufigkeiten unterscheiden sich nicht signifikant. Es wurden während der untersuchten Zeitperiode mehr Männer als Frauen aufgenommen. Auf Grund der Stichprobe läßt sich aussagen, daß das Geschlecht allein für die Letalität beim frischen Herzinfarkt keine Bedeutung hat. Für die Morbidität besteht hingegen eine eindeutige Androtropie [8, 9, 10, 13, 26, 28, 38, 53, 54, 56, 59, 74].

*b) Beruf*

| | Eingeliefert | | Gestorben | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl | in % | Anzahl | in % |
| Manuell ..... | 159 | 63,86 | 91 | 72,22 |
| Geistig ..... | 90 | 36,14 | 35 | 27,78 |
| Total ..... | 249 | 100,00 | 126 | 100,00 |

P = 1,9534

Die Häufigkeiten unterscheiden sich gerade nicht mehr signifikant. Wir haben bei unserer Stichprobe zwischen manuell und geistig arbeitenden Patienten unterschieden, wobei wir 26% mehr manuell tätige Personen als Geistesarbeiter fanden. Aus der Literatur ergeben sich ähnliche Zahlen [8, 9, 10, 30, 34, 48, 49]. Es kann kein signifikanter Einfluß dieser beiden Berufskategorien auf die Letalität errechnet werden. P ist ganz knapp im Zufallsbereich. Wir können wenigstens vermuten, daß bei einer größeren Stichprobe das Verhältnis zuungunsten der manuell tätigen Patienten eindeutig würde.

*c) Antikoagulantientherapie*

| | Eingeliefert | | Gestorben | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl | in % | Anzahl | in % |
| Antikoagulantien ..... | 173 | 70,04 | 66 | 52,80 |
| Keine Antikoagulantien .. | 74 | 29,96 | 59 | 47,20 |
| Total ..... | 247 | 100,00 | 125 | 100,00 |

P = 4,2076

Die Häufigkeiten unterscheiden sich eindeutig signifikant, d. h. es besteht ein signifikanter Unterschied zugunsten der mit Antikoagulantien behandelten Patienten. Dabei möchten wir betonen, daß diese Untersuchung nur die Letalität betrifft. Einen Einfluß auf die Überlebensdauer konnten wir nicht nachweisen. Ungefähr zu gleichen Teilen fanden andere Autoren keinen oder einen günstigen Einfluß der Antikoagulantientherapie.

*d) Herzglykoside*

Der Unterschied der Häufigkeiten ist eindeutig signifikant. Es überleben prozentual mehr Patienten, die nach dem Infarkt Glykosid erhalten haben, als andere.

| | Eingeliefert | | Gestorben | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl | in % | Anzahl | in % |
| Herzglykoside ..... | 135 | 54,66 | 46 | 36,80 |
| Keine Herzglykoside ..... | 112 | 45,34 | 79 | 63,20 |
| Total ..... | 247 | 100,00 | 125 | 100,00 |

P = 4,01082

*e) Herzinsuffizienz*

| | Eingeliefert | | Gestorben | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl | in % | Anzahl | in % |
| Herzinsuffizienz ..... | 56 | 22,66 | 39 | 31,20 |
| Keine Herzinsuffizienz ... | 191 | 77,34 | 86 | 68,80 |
| Total ..... | 247 | 100,00 | 125 | 100,00 |

P = 2,2777

Die Häufigkeiten unterscheiden sich signifikant. Es besteht ein eindeutig signifikanter Unterschied zugunsten des nicht-insuffizienten Herzens [5, 47].

*f) Stenokardische Beschwerden vor und nach dem Infarkt*

| | Eingeliefert | | Gestorben | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl | in % | Anzahl | in % |
| Beschwerden ..... | 124 | 50,20 | 49 | 39,20 |
| Keine Beschwerden ..... | 123 | 49,80 | 76 | 60,80 |
| Total ..... | 247 | 100,00 | 125 | 100,00 |

P = 2,4597

Die Häufigkeiten weichen signifikant voneinander ab. Es überleben prozentual signifikant mehr Patienten mit Stenokardien [5, 31, 37, 38, 42, 50, 75].

*g) Hypertonie vor dem Infarkt*

| | Eingeliefert | | Gestorben | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl | in % | Anzahl | in % |
| Hypertonie ..... | 67 | 27,13 | 38 | 30,40 |
| Keine Hypertonie ..... | 180 | 72,87 | 87 | 69,60 |
| Total ..... | 247 | 100,00 | 125 | 100,00 |

P = 0,8222

Die Abweichung der Häufigkeiten ist nicht signifikant.

*h) Diabetes mellitus*

| | Eingeliefert | | Gestorben | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl | in % | Anzahl | in % |
| Diabetes mellitus ..... | 39 | 15,79 | 26 | 20,80 |
| Kein Diabetes ..... | 208 | 84,21 | 99 | 79,20 |
| Total ..... | 247 | 100,00 | 125 | 100,00 |

P = 1,5361

Die Häufigkeiten unterscheiden sich nicht signifikant.

Für die Hypertoniker und Diabetiker konnten wir keinen signifikanten Unterschied der prozentualen Letalität errechnen [siehe auch 22, 23, 64].

### *3. Der Einfluß der durch Meßwerte nicht erfaßbaren Kriterien auf die Überlebensdauer*

Wir haben vorerst die Überlebensdauer in zwei Klassen eingeteilt: 1. Klasse: 0–4 Jahre, 2. Klasse: 5 und mehr Jahre.

Es wurde eine $2 \cdot 2$-$\chi^2$-Kontingenztafel aufgestellt mit dem FG = 1. Bei der Irrtumswahrscheinlichkeit $2\,\alpha = 0{,}05$ ist $\chi^2_{krit} = 3{,}841$.

*a) Für das Geschlecht:* männlich-weiblich $\chi^2 = 0{,}050$. Keine Signifikanz.

*b) Für stenokardische Beschwerden:* ja–nein $\chi^2 = 0{,}001$. Keine Signifikanz.

*c) Für den Beruf:* manuell–geistig $\chi^2 = 1{,}751$. Keine Signifikanz.

*d) Für die Lokalisation des Infarktes:* Vorderwand–Hinterwand $\chi^2 = 0{,}52$. Keine Signifikanz.

Wir haben es nicht versäumt, zur Nachkontrolle folgende weiter detaillierte Einteilung vorzunehmen: 0–2 Jahre; 3–4 Jahre; 5–6 Jahre; 6 und mehr Jahre. Diese Einteilung liefert eine $2 \cdot 4$-$\chi^2$-Kontingenztafel mit dem FG = 3. Bei $2\alpha = 0{,}05$ ist damit $\chi^2_{krit} = 7{,}815$. Auch diese Nachprüfung ergab keine Signifikanz.

## Diskussion

### *a) Allgemeines*

Die katamnestische Auswertung von 281 bzw. 247 in den neun Jahren von 1950 bis 1958 in einer verkehrsgünstig und zentral gelegenen medizinischen Abteilung eingelieferten Erstinfarkten zeigte eine *konstante jährliche Zunahme* der Fälle von 18 (1950) auf 60 (1958), ein Anstieg, wie er sich in allen statistischen Arbeiten aus den Jahren nach dem zweiten Weltkrieg findet [6, 8, 9, 10, 11, 13, 16, 30, 32, 48, 49].

Die *Letalitätsquote* für die Primärtodesfälle, d. h. Patienten, die innerhalb der ersten 4 Monate ad exitum kamen, betrug 44%. Aus der Literatur ergeben sich Prozentzahlen von 25 bis 50% [6, 7, 12, 23, 34, 35, 46, 67]. Die Werte variieren je nach geographischer Lage und Struktur der betreffenden Kliniken und sind um so geringer, je niedriger das Durchschnittsalter und je später die Patienten in das betreffende Krankenhaus eingeliefert werden, d. h. je mehr Frühtodesfälle sich vor dem Spitaleintritt ereignen.

*Frauen* machen bei unserem Krankengut einen weit höheren Prozentsatz aus als in den meisten anderen Statistiken (114 Frauen auf 167 Männer = 40,57% Frauen!). Da Frauen später an Herzinfarkten erkranken als Männer, bedeutet dies ein hohes *Durchschnittsalter* von 64,4 Jahren (60,83 für Männer, 69, 81 für Frauen). Für die Patienten, welche in den ersten 4 Monaten nach dem Infarkt starben, betrug das Durchschnittsalter $68{,}94 \pm 2{,}86$ Jahre ($64{,}96 \pm 4{,}46$ für Männer, $73{,}06 \pm 2{,}89$ für Frauen), und für die Patienten, welche in den ersten 8 Tagen starben, $67{,}19 \pm 2{,}44$ Jahre ($63{,}31 \pm 3{,}07$ für Männer, $71{,}58 \pm 3{,}26$ für Frauen). Dieses Durchschnittsalter liegt bei uns aus den oben angeführten Gründen im allgemeinen etwas höher, als

es die Literatur angibt. Der Altersunterschied zwischen den Geschlechtern wird allgemein mit der geschlechtsbedingten späteren Coronarsklerosemorbidität des weiblichen Geschlechts erklärt [8, 9, 10, 13, 26, 28, 38, 53, 54, 56, 59, 74].

*b) Letalität*

Die eingehende statistische Analyse mittels geeigneter verschiedener Methoden ergaben eine Abhängigkeit der Letalität vom Alter, der Höhe der Blutsenkungsreaktion, der Höhe des Blutzuckeranstieges und teilweise auch vom Leukocytenanstieg. Hingegen ergab die statistische Analyse keine Beziehung zwischen den niedrigsten systolischen Blutdruckwerten innerhalb der ersten 48 Stunden und der Überlebenschance. Eine Ausnahme bildet in allen Fällen das Auftreten eines *Schocks*, bei welchem die Prognose immer sehr schlecht ist [5, 19, 31, 40, 71]. Dagegen zeigten die Berechnungen keine Beziehung zwischen dem Ausmaß des Blutdruckabfalles einerseits und der Letalität sowie der Überlebensdauer anderseits. Es ist hervorzuheben, daß das *Alter als der bedeutsamste prognostische Faktor* gelten darf. Diese Tatsache wird auch von anderen Autoren bestätigt [9, 10, 27, 29, 32, 38, 47].

Für die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten fanden wir ebenfalls eine Beziehung zur Lebenserwartung. Es muß hier berücksichtigt werden, daß das höhere Alter die BSR im Sinne einer Erhöhung beeinflußt [36]. Nach unseren Resultaten bedeuten *Nüchternblutzuckerwerte* über 200 mg% bei Frauen und über 180 mg% bei Männern statistisch gesichert eine höhere Letalität.

Der *Leukocytenwert* in den ersten 48 Stunden betrug im Mittel 10 475 $\pm$ 707. Wir konnten für einen Leukocytenanstieg auf Werte über 15 000 eine statistisch signifikante deletäre Prognose nachweisen. Es bezieht sich dies auf Fälle, die in den ersten 8 Tagen starben. Die Gruppe mit einer Überlebensdauer von 8 Tagen bis 4 Monaten zeigte keinen signikant höheren Leukocytendurchschnittswert als die Überlebenden. Leukocytenwerte von 10 000 sind beim Infarkt die Regel.

Bei den nicht durch Meßwerte erfaßbaren Kriterien für die Beeinflussung der Letalitätsquote fanden wir folgendes:

1. *Keinen statistischen Einfluß* hatten:
   a) das Geschlecht,
   b) der Beruf,
   c) die Hypertonie vor dem Infarktereignis,
   d) der Diabetes mellitus vor dem Infarktereignis.

Diese Resultate decken sich mit den Angaben der Literatur für das Geschlecht und den Beruf, wobei zu betonen ist, daß die Erkrankungsziffer beim männlichen Geschlecht höher liegt [8, 9, 10, 13, 26, 28, 38, 53, 54, 56, 59, 74]. Die manuell tätigen Berufsgruppen sollen ebenfalls eine höhere Morbidität haben [8, 9, 10, 30, 34, 48, 49]. Die Letalität war zwar in unserem Krankengut für Männer etwas höher als für Frauen; das gleiche fanden wir für manuell tätige Patienten gegenüber den Geistesarbeitern. Ein signifikanter und damit beweisender Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

2. Eine *Verschlechterung* der Überlebenschance durch eine Herzinsuffizienz fanden wir für jene Patientengruppe, die im Anschluß an das Infarktereignis Herzinsuffizienzzeichen erkennen ließ. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der Literatur und bedarf unseres Erachtens keines weiteren Kommentars [5].

3. Eine *Verbesserung* der Überlebenschance fand sich bei:
   a) Antikoagulantientherapie,
   b) Herzglykosidtherapie,
   c) stenokardischen Beschwerden vor und nach dem Infarkt.

Die Literaturangaben über den Wert der *Antikoagulantientherapie* variieren von einer starken Bejahung [7, 11, 12, 15, 33, 35, 47] bis zur absoluten Ablehnung [18, 21, 24, 33, 35, 61, 65, 73, 75]. Viele Arbeiten über dieses Thema sind mit erheblichen Mängeln behaftet (nicht einheitliche Kollektive, gezielte Auslese, nicht vergleichbare Gruppen).

Unser Patientengut aus den ersten Jahren der Studie wurde nicht, dasjenige aus der zweiten Hälfte gesamthaft mit Anti-

koagulantien behandelt. Die Gruppen sind ebenfalls nicht sauber vergleichbar, weil in den letzten Jahren zusätzliche Therapiemöglichkeiten dazugekommen sind (Hypertensiva). Das Resultat spiegelt aber die heute von den meisten Autoren vertretene Auffassung wider, daß die Antikoagulantienwirkung hauptsächlich bei der Verhütung der thromboembolischen Komponenten wirksam sei. Denn auch bei unserer Untersuchung fanden wir nur eine Wirkung auf die Letalität in den ersten 4 Monaten, mit anderen Worten, in der Zeit der thromboembolischen Komplikationen, nicht aber auf die Überlebensdauer (Infarktrecidive oder später Herzinsuffizienz).

Die bessere Überlebenschance der mit einem *Herzglykosid* behandelten Patienten im Gegensatz zu den Patienten mit einer Herzinsuffizienz erklärt sich folgendermaßen: In unserer Stichprobe sind alle Patienten, die nach dem Infarktereignis zur Kompensation mit einem Glykosid behandelt worden sind, enthalten. Waren sie damit kompensiert, fielen sie unter die Gruppe der nicht-insuffizienten Herzen.

Von unseren Patienten war durch das Infarktereignis ein großer Prozentsatz herzinsuffizient, konnten aber therapeutisch kompensiert werden. Es scheint uns, daß eine zu große Zurückhaltung mit Herzglykosiden nicht angebracht ist, denn wenn wir klinisch die Zeichen der Dekompensation bei einem bettlägerigen Patienten erkennen, dürfte wohl bereits eine massive Entgleisung der hämodynamischen Verhältnisse vorhanden sein. Eine vorsichtige Behandlung mit Strophosid sollte nochmals im Rahmen der heutigen Therapie überprüft werden.

Daß die Letalität bei den Patienten mit stenokardischen Beschwerden weniger groß ist als bei denjenigen ohne diese, kann damit erklärt werden, daß die allmähliche Progredienz des Leidens einen besseren Kollateralkreislauf gewährleistet [2, 43].

*c) Überlebensdauer*

Die mittlere Überlebensdauer betrug für Frauen $43{,}24 \pm 8{,}02$ Monate (= 5 Jahre), für Männer $47{,}54 \pm 6{,}29$ Monate (= 5–6 Jahre). Bei der Auswertung wurden alle Patienten, welche die ersten 8 Tage des Infarktereignisses (Frühtodesfälle) überstanden,

berücksichtigt. Die Werte dürften wohl um 1–2 Jahre höher liegen, da wir für eine genaue Analyse über eine zu kurze Kontrollperiode verfügen. In der Literatur beträgt sie zwischen 5 und 10 Jahren [5, 6, 11, 31, 39, 67, 69, 75].

Wir fanden eine statistisch gesicherte Korrelation zwischen der Überlebensdauer und dem *Alter* der Patienten, d. h. je älter der Patient im Zeitpunkt des Erstinfarktes ist, um so kürzer wird seine Überlebensdauer sein. Eine signifikante Korrelation fand sich auch zwischen der Überlebensdauer und der Höhe der *BSR* sowie der Höhe des *Nüchternblutzuckeranstieges*.

Schließlich fanden wir eine umgekehrt proportionale Korrelation des niedrigsten gemessenen systolischen *Blutdruckes* zur Überlebensdauer. Je tiefer der Blutdruck als hämodynamischer Schonungsmechanismus für das Herz reguliert werden kann, um so länger wird die Überlebensdauer sein, d. h. je elastischer und anpassungsfähiger, mit andern Worten je jünger das Gefäßsystem des Patienten, um so besser seine Fernprognose.

*Zusammenfassung.* Die statistische Bearbeitung unserer Patienten mit Erstinfarkten aus den Jahren 1950 bis 1958 ergab ein hohes Durchschnittsalter von 64,4 Jahren, was zum mindesten teilweise mit einem hohen Prozentsatz (40,57%) an weiblichen Patienten zusammenhängt. Die Rate der Frühtodesfälle, d. h. der Patienten, die innerhalb der ersten 4 Monate nach dem Infarktereignis starben, betrug 44%. Wir erklären dies mit dem hohen Durchschnittsalter des Kollektivs und der zentralen Lage des Krankenhauses. Besonders deutlich ist die Verschlechterung der Prognose mit zunehmendem Alter, und zwar sowohl für die Frühtodesfälle wie auch für die Überlebensdauer. Hingegen fanden wir keinen geschlechtsbedingten Unterschied in der Prognose. Diese ist vom Kollektiv aus gesehen schlechter bei höheren Nüchternleukocytenwerten, bei stark erhöhten Nüchternblutzuckerwerten und bei gesteigerter BSR. Ein niedriger Blutdruck im Anschluß an den Infarkt erweist sich, vom Kollaps abgesehen, als prognostisch günstig. Die Antikoagulantientherapie hatte in unserem Material nur einen Einfluß auf die Frühletalität.

*Summary.* Statistical analysis of a group of patients who suffered their first myocardial infarction during the period 1950–1958 showed a high average age—64.4 years—at the time of the attack. This was in part related to the high percentage of female patients (40.57%) in the group. The number of early deaths in these patients, that is, those who died within the first 4 months of their infarction, was 44%. This is thought to be due to the high average age of the group, as well as to the central location of the hospital. It was particularly clear that the prognosis deteriorates with increasing age, as regards both early death and total life expectancy. In contrast, prognosis was not found to be influenced by the sex of the patient. It was, however, observed to be worse in patients showing a high fasting white blood count, elevated fasting blood sugar, and an elevated ESR. Apart from severe reductions with resultant shock, a fall in blood pressure was found to be a good prognostic sign. In the patients studied, the use of anticoagulant therapy proved to exert influence only on early mortality.

1. *Achor R.* u. Mitarb.: Arch. intern. Med. **98,** 162 (1956). – 2. *Azolini G.* und *Barboni F.:* Gerontologia (Basel) **6,** 75 (1958). – 3. *Bansi H. W.:* 23. Fortbildungslehrgang Nauheimer Ärzte. D. Steinkopff, Darmstadt 1958. – 4. *Bansi H. W., Neth R.* und *Schwarting G :* Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **21,** 139 (1955). – 5. *Beard O. W.* und *Beran L. G.:* Amer. J. Med. **28,** 6 (1960). – 6. *Biörck G., Sievers J.* und *Blomqvist G.:* Acta med. scand. **162,** 81 (1958). – 7. *Bland E. F.* und *White P. D.:* J. Amer. med. Ass. **117,** 1171 (1941). – 8. *Bockel P.:* Dtsch. med. Wschr. **84,** 871 (1956). – 9. *Bürger M.:* Altern und Krankheit. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1957. – 10. *Bürger M.:* Geschlecht und Krankheit. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1958. – 11. *Capeci E.* und *Levy R. L.:* Amer. J. Med. **76,** 26 (1959). – 12. *Cole D. R., Singian E. B.* und *Katz L. N.:* Circulation **9,** 321 (1954). – 13. *Doscher N.* und *Paindexter Ch. A.:* Amer. J. Med. **8,** 623 (1950). – 14. *Djordjevic B. S., Nedeljkovic S.* und *Lalic M.:* Concours méd. **83,** 589 (1961). – 15. *Eastman G. L., Cook E. T., Shinn R. T., Dutton R. E.* und *Lyons R. H.:* Amer. J. med. Sci. **23,** 647 (1957). – 16. *Epstein F. H., Brock W. H., Hand E. A.* und *Francis T.:* Amer. J. Med. **24,** 39 (1958). – 17. *Evans W.:* Proc. roy. Soc. Med. **47,** 318 (1954). – 18. *Feldmann L., O'Connoer W. R., Friedmann I. A.* und *Fischer J. W.:* Amer. Heart J. **44,** 112 (1952). – 19. *Garai O.* und *Smith K. S.:* Brit. med. J. **1958**/I, 247. – 20. *Garbs S.:* Amer. J. med. Sci. **229,** 534 (1955). – 21. *Gilchrist A. R.* und *Tulloch J. A.:* Scot.

med. **1,** 1 (1956). – 22. *Gillmann H.* und *Sachsse B.:* Dtsch. med. Wschr. **84,** 2070 (1959). – 23. *Gillmann H.:* Cardiologia (Basel) **27,** 235 (1955). – 24. *Glueck H. J., Trauss W., Pearson J. S.* und *McGuire J.:* Amer. Heart J. **35,** 269 (1948). – 25. *Goder G.:* Z. Kreisl.-Forschg. **49,** 3 (1960). – 26. *Goldstein F., Jenson W. K.* und *Waldron J. M.:* Ann. intern. Med. **44,** 446 (1956). – 27. *Grundy S. M.* und *Jett J. D.:* J. Amer. Geriat. Soc. **7,** 16 (1959). – 28. *Günther H.:* Klin. Wschr. **20,** 1 (1941). – 29. *Harrison F. F.:* Ann. intern. Med. **35,** 872 (1951). – 30. *Hauss W. H.:* Angina pectoris. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1954. – 31. *Helander S.* und *Levander M.:* Acta med. scand. **163,** 289 (1959). – 32. *Herms H.-J.:* Diss. Freie Univ., Berlin 1960. – 33. *Hilden T., Iversen K., Raaschou F.* und *Schwartz M.:* Lancet **1961**/II, 327. – 34. *Hochrein M. J.* und *Schleicher I.:* Med. Klin. **48,** 496 (1953). – 35. *Honey G. E.* und *Truelove S. C.:* Lancet **1957**/I, 1155. – 36. *Huet J.* und *Strem N.:* Rev. franç. Géront. **5,** 111 (1959). – 37. *Jacobs P.:* Ann. Amer. Med. **43,** 153 (1955) (zit. n. *Herms* [32]). – 38. *Jamest V., Dost W.* und *Smith F. J.:* Ann. Amer. Med. **43,** 153 (1955) (zit. n. *Herms* [32]). – 39. *Jeurgens J. L., Edwards J. E., Achor W. P.* und *Burchell H. B.:* Arch. intern. Med. **105,** 444 (1960). – 40. *Kappert A.:* Schweiz. med. Wschr. **89,** 889 (1959). – 41. *Kannel W. B., Dawber T. R., Revolskic N.* und *Stokes J.:* Ann. intern. Med. **55,** 33 (1961). – 42. *Krapivner V. S.:* Klin. Med. (Moskva) **34,** 46 (1956), zit. nach Zbl. inn. Med. **170,** 383 (1956). – 43. *Laurie W.* und *Woods J. D.:* Lancet **1958**/II, 812. – 44. *Lee K. T., Thomas W. A., Rabin E. R.* und *O'Neal R. M.:* Circulation **15,** 197 (1957). – 45. *Legrand R., Desruelles J., Merlen J. F.* und *Debacker G.:* Arch. Mal. Cœur **51,** 362 (1958). – 46. *Malach M.* und *Rosenberg B. A.:* Amer. J. Cardiol. **1,** 682 (1958). – 47. *McMichael J.* und *Parry E. H. O.:* Lancet **1960**/II, 991. – 48. *Morris J. N.* u. Mitarb.: Lancet **1953**/II, 1053, 1111. – 49. *Morris J. N.* und *Crawford M. D.:* Brit. med. J. **1958**/II, 1485. – 50. *Moster A. M.* und *Jaffe H. L.:* J. Amer. med. Ass. **147,** 1721 (1951). – 51. *Nagel P.:* Münch. med. Wschr. **95,** 1116 (1953). – 52. *Oliver M. F.* und *Boyd G. S.:* ibid. ii. 499 (1961). – 53. *Oliver M. F.* und *Boyd G. S.:* Clin. Sci **12,** 217 (1953a). – 54. *Oliver M. F.:* Lancet **1962**/I, 653. – 55. *Oliver M. F.* und *Boyd G. S.:* Lancet **1959**/II, 690. – 56. *Page I. H., Starr F. J., Corcoran A. C., Pollac H.* und *Wilkinson C. F.:* Circulation **16,** 163 (1957). – 57. *Paton B. C.:* Amer. J. Med. **23,** 761 (1957). – 58. *Rytand D. A.:* Arch. intern. Med. **88,** 207 (1951). – 59. *Schettler G.:* Dtsch. med. Wschr. **77,** 811 (1952). – 60. *Schettler G.:* Dtsch. med. Wschr. **87,** 1223 (1962). – 61. *Schilling F.:* J. Amer. med. Ass. **143,** 785 (1950). – 62 *Schrire V.:* S. Afr. med. J. **32,** 177 (1958). – 63. *Schur S.:* Circulation **7,** 855 (1953). – 64. *Sowton E.:* Brit. med. J. **1962**/I, 84. – 65. *Tulloch J. A.* und *Gilchrist A. R.:* Brit. med. J. **1950**/II, 965. – 66. *Waldorn B. R., Fennell R. H., Castelma B.* und *Bland E.:* New Engl. J. Med. **251,** 892 (1954). – 67. *Weiss M. M.:* J. Amer. Geriat. Soc. **5,** 591 (1957). – 68. *Weiss M. M.:*

Amer. J. med. Sci. **241,** 465 (1961). – 69. *Weiss M. M.* und *Gray W. R.:* Amer. J. med. Sci. **227,** 186 (1954). – 70. *Westlund K.:* Acta med. scand. **154,** Suppl. (1956). – 71. *Wollheim E.* und *Schneider K. W.:* Arch. Kreisl.-Forschg. **28,** 171 (1958). – 72 *Wright J. S., Marple C. D.* und *Beck D. F.:* Amer. Heart J. **36,** 801 (1948). – 73. *Wright J. S., Marple C. D.* und *Beck D. F.:* Myocardial infarction: Its clinical manifestations and treatment with anticoagulants. A study of 1031 cases. Grune & Stratton, New York 1954. – 74. *Zapfe H.* und *Sonnenberg P.:* Dtsch. med. Wschr. **77,** 1054 (1952). – 75. *Zipp H.* und *Proll G.:* Dtsch. med. Wschr. **83,** 1014 (1958). – 76. *Zollinger W., Matter M., Heberlein P.* und *Koller F.:* Schweiz. med. Wschr. **92,** 445 (1962).